

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

N° 183

POUR LE

DOCTORAT DE MÉDECINE

PAR

Émile ROBIEUX

Ancien Interne des Hôpitaux et de la Maternité de Rennes.

Né le 24 Octobre 1898, à Rennes (Ille-et-Vilaine).

ÉTUDE

SUR

L'ACTION NEURO-TONIQUE

DU NACLÉINATE DE STRYCHNINE

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1923

381

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

POUR LE

N°
183

DOCTORAT DE MÉDECINE

PAR

Émile ROBIEUX

Ancien Interne des Hôpitaux et de la Maternité de Rennes.
Né le 24 Octobre 1898, à Rennes (Ille-et-Vilaine).

ÉTUDE

SUR

L'ACTION NEURO-TONIQUE

DU NUCLÉINATE DE STRYCHNINE

Président : M. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

—
1923

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN : M. ROGER
PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANCON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	N.
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
	DELBET
Clinique chirurgicale	LEJARS
	HARTMANN
	GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Aug. BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique oto-rhino laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL
Clinique propédeutique	SERGENT

Agrégés en exercice

MM.			
ABRAMI	DESMAREST	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	DUVOIR	LE LORIER	RETTERRER
BASSET	FIESSINGER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GARNIER	LEQUEUX	ROUSSY
BLANCHETIÈRE	GOUGEROT	LEREBoullet	ROUVIERE
BRANCA	GREGOIRE	LERI	SCHWARTZ
CAMUS	GUENIOT	LEVY-SOLAL	TANON
CHAMPY	GUILLAIN	MATHIEU	TERRIEN
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TIFFENEAU
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	VILLARET
CLERC	LABBE (HENRI)	MULON	
DEBRE	LAIGNEU-LAVASTINE	OKINCZYC	
	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE
DE MES GRANDS-PARENTS ET DE MA SOEUR

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*En témoignage de ma sincère affection et de
mon inaltérable reconnaissance.*

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR F. BEZANÇON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital Boucicaut,
Membre de l'Académie de Médecine.

*Que nous remercions vivement pour l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence de notre
thèse.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE RENNES

*Dont nous avons suivi, pendant trop peu de temps,
le savant enseignement clinique, et dont la pro-
bité, la modestie et la bonté nous serviront de
modèle. Que particulièrement MM. les Docteurs
LE MONIET, VERON, MILLARDET, BOUR-
DINIÈRE, dont nous avons été l'interne, nous
permettent de leur donner ici l'assurance de
toute notre gratitude.*

A M. LE DOCTEUR P. LASSABLIÈRE

Chef de Laboratoire à la Faculté de Paris.

En témoignage de notre plus vive reconnaissance.

A M. LE DOCTEUR M. LEPRINCE

*Qui nous a si puissamment aidé en nous fournissant
la documentation et les matériaux qui nous ont
permis l'édification de ce travail.*

INTRODUCTION

Les préparations sont nombreuses qui ressortissent à la médication neuro-tonique. En fait, cette branche de la thérapeutique — l'une des plus anciennement connues — demeure l'une des plus employées et peut-être l'une des mieux armées.

Ce n'est pas que des corps jusqu'alors inconnus aient été introduits en thérapeutique : le *phosphore*, l'*arsenic*, la *strychnine* demeurent toujours à la base de cette médication. Mais elle a grandement bénéficié des acquisitions nouvelles de la pharmacodynamie.

À côté des anciennes formes pharmaceutiques, on a vu s'imposer les préparations organiques maniables, dosables, et d'une assimilation directe et totale. De plus en plus, on a tenté l'emploi de substances dont la molécule fut d'une composition proche de celle de la cellule vivante.

C'est ainsi qu'à côté des préparations minérales de phosphore sont nés les glycérophosphates, bientôt détrônés par les nucléines, — acide nucléinique et nucléinates.

De même, aux vieilles préparations minérales à base d'arsenic, on a substitué les cacodylates.

Est-ce à dire qu'on doive rejeter entièrement, et de parti pris, ces produits minéraux dont certains avaient fait leurs preuves au cours d'un emploi plusieurs fois centenaire?

Telle n'est certes pas notre opinion. Mais nous nous devons de ne pas retarder sur notre siècle.

L'on ne peut mettre en doute que les préparations organi-

ques de phosphore et d'arsenic sont aujourd'hui les plus employées, parce que les plus efficaces en matière de médication neuro-tonique.

Un dernier progrès a été réalisé du fait de l'association synergique de plusieurs des principes actifs de cette médication.

C'est précisément à l'étude de l'association du phosphore, de l'arsenic et de la strychnine que ce travail est consacré.

Il pouvait être intéressant de faire valoir les qualités propres de chacun de ces éléments, de chercher les raisons de leur association, de signaler enfin telles applications cliniques heureuses de cette synergie thérapeutique.

Nous nous sommes donc proposés d'étudier les bases, tout d'abord sur lesquelles reposent les médications phosphorée et arsenicale (Chap. I et II). Puis, après avoir rappelé sommairement les points saillants de la médication strychnée et avoir plus particulièrement insisté sur un sel bien défini, le nucléinate de strychnine (Chap. III), nous exposerons les avantages de l'association phosphore-arsenic-strychnine (Chap. IV). Associé au cacodylate de soude, sous forme de *Néo-Rhomnol*, c'est le nucléinate de strychnine qui a servi aux essais cliniques analysés plus loin (Chap. V).

Au point de vue clinique, nous nous sommes surtout attachés à l'étude des résultats obtenus par cette triple médication dans les asthénies de cause nerveuse (Chap. VI).

Ces résultats semblent des plus encourageants, et le but de ce travail aura été atteint si nous avons montré que l'association phosphore-arsenic-strychnine constitue bien au sens vrai du mot, une médication neuro-tonique.

CHAPITRE I

LE PHOSPHORE EN THÉRAPEUTIQUE

Le phosphore dans l'économie. — Nous savons aujourd'hui que le phosphore joue un rôle prépondérant dans l'économie, dont il fait partie intégrante. Tandis qu'il entre pour plus d'un centième dans la composition de la matière cérébrale et des nerfs, il forme encore la trame et le support de notre charpente osseuse et constitue enfin la véritable cheville ouvrière des cellules vivantes. L'axiome classique est vrai, qui dit « sans phosphore, point de vie ». Il n'est pas un de nos tissus, pas une de nos cellules, qui n'en renferment sous une forme quelconque, et l'on a pu dire que l'organisme tout entier « baigne dans un milieu phosphoré ».

D'ailleurs, le phosphore se retrouve en forte proportion dans la ration alimentaire normale. La déphosphatisation est la règle dans un grand nombre d'états pathologiques : rachitisme, tuberculose, maladies infectieuses aiguës, chlorose...

D'où la nécessité de parer aux déficiences du phosphore de l'organisme — qu'elles soient dues au défaut d'apport — à l'insuffisance d'assimilation — ou encore à l'exagération de la désassimilation phosphorée.

L'étape empirique. — Sans posséder ces notions scientifiques, les plus anciens médecins ont employé la médication phosphorée. A côté des aliments riches en phosphore, n'ont-ils

pas préconisé la corne de cerf ou de chèvre brûlée, les os calcinés? On trouve dans Galien, Pline, Sylvius, tous les éléments de ces prescriptions empiriques journalières.

Phosphore minéral. — Il faut arriver au XIX^e siècle pour voir ériger en principe la médication phosphorée. C'est au nom « de la méthode recorporative » dans le but de « rétablir l'intégrité trophique et de lutter contre les diathèses de débilité, scrofule, anémie, phtisie », que vont être employés les préparations purement minérales et les divers phosphates plus ou moins solubles.

Phosphore organique. — Mais voilà que l'assimilation des phosphates alcalins et terreux était battue en brèche, tandis que phosphore et phosphures étaient reconnus suspects de toxicité.

Après que Pelouze, en 1846, eut découvert les glycérophosphates, et Gobley, l'année suivante, signalé la présence de la lécithine dans l'œuf, on crut avoir en main une arme meilleure. N'était-ce point là du phosphore animalisé et n'offrait-il pas les avantages d'une chimie vivante?

Malheureusement, si l'absorption des glycérophosphates est certaine, leur fixation est presque nulle. On les retrouve dans les selles et les urines très vite après leur ingestion. Quant à la lécithine, c'est un extrait de jaune d'œuf, trop variable dans sa composition comme dans sa richesse phosphorée. En clinique d'ailleurs, elle a parfois fait faillite, à cause de l'élément toxique qui l'accompagne — la choline — produit de régression, véritable poison du neurone.

Ainsi donc, sans aller jusqu'à dire de ces préparations, comme des phosphates minéraux, que ce sont des molécules complètement oxydées, dépourvues d'énergie chimique — véritables cadavres — il n'en reste pas moins qu'elles sont loin de représenter la perfection en matière de médication phosphorée.

Nucléines. Acide nucléinique. Nucléinates. — La découverte des nucléines par Miescher en 1896, ouvrit une voie nouvelle. Il s'agit là de la substance même du noyau cellulaire — la plus riche en phosphore vitalisé et assimilable. La cellule tissulaire, quelle qu'elle soit, est formée par une trame albuminoïde, qui est la *nucléine*, à la fois acide, azotée et richement phosphorée.

Toutefois, les nucléines renferment des albuminoïdes. Or, comme l'avait vu Poehl, « le pouvoir dynamogène des préparations animales ne saurait se trouver que dans celles qui ne présentent pas le caractère albuminoïde ». En effet, les nucléines, à cause de leurs albuminoïdes, sont soumises à la désintégration intestinale, et peuvent, comme la lécithine, donner naissance à des bases toxiques : xanthine, hypoxanthine, créatine, créatinine et autres produits alloxuriques.

Mais l'*acide nucléinique*, introduit dans la thérapeutique vers 1905, par Leprince, semble demeurer à l'abri de ces inconvénients. Uni à la protéine pour former la nucléine, il est, à ce jour, la substance la plus riche qui soit en phosphore animal. On a fixé sa formule à $C^{50}H^{51}N^{15}O^{27}P^1$ et montré qu'il renferme 9,63 p. 100 de phosphore organique.

Action de l'acide nucléinique. — Bouchard a prouvé le rôle de l'acide nucléinique dans la formation des jeunes cellules : c'est lui qui est l'agent principal de la karyokinèse.

Pour Gaucher, c'est l'acide nucléinique qui met les leucocytes en état de charge dynamique favorable à la lutte phagocytaire, d'où son rôle bactéricide que nous verrons se vérifier pour nombre de ses sels.

Enfin, il est à noter que le spermatozoïde, élément noble s'il en est, puisqu'il représente tout un organisme en puissance, comporte 55 p. 100 d'acide nucléinique, à côté de 30 p. 100 de protamine et seulement 6 à 7 p. 100 de lécithine.

On peut affirmer, depuis les expériences déjà anciennes de Lœwi, que :

L'acide nucléinique ingéré est absorbé et fixé dans les tissus sans décomposition ;

l'organisme l'utilise directement ;

il s'ensuit une rétention intra-organique de phosphore et d'azote, principalement dans les cellules hépatiques.

Ce rôle, qui en ferait un produit d'*épargne*, prime de beaucoup les autres propriétés de l'acide nucléinique, parmi lesquelles, nous citerons encore son action favorable sur l'élimination de l'acide urique.

On s'est servi, à côté de l'acide lui-même, des *nucléinates*, — sels qui présentent les mêmes avantages, et dont les plus employés sont les nucléinates de soude, de fer, de manganèse, sans compter le nucléinate de strychnine, dont nous aurons à nous occuper plus longuement.

Au total : acide nucléinique et nucléinates présentent comme principaux avantages :

1° Sur le phosphore et les phosphures : de ne pas avoir de toxicité, ni d'action stéatosante sur les viscères ;

2° Sur les phosphates et glycérophosphates : de ne pas rester en dehors de l'absorption ;

3° Sur les lécithines et les nucléines : de ne pas donner naissance à des poisons de la série xanthique.

En thérapeutique, l'emploi de l'acide nucléinique et des nucléinates a donc marqué un progrès considérable dans la voie de la médication organo-phosphorée !

CHAPITRE II

L'ARSENIC EN THÉRAPEUTIQUE

L'empirisme. — Tout comme la médication phosphorée, la médication arsenicale paraît aussi vieille que l'histoire. Les anciens Grecs utilisaient déjà les « cadmies » ou vapeurs condensées des fourneaux où ils préparaient le cuivre et le bronze au moyen de minerais arsenicaux. Au 1^{er} siècle de notre ère, Dioscoride recommandait l'orpiment et le sandaracon — sulfures d'arsenic — dans « les maladies graves de poitrine », et Pline remarquait que les malades affectés d'asthme et de toux opiniâtre sont soulagés par les vapeurs arsenicales. Les « arsenicophages » de Styrie et d'Illyrie sont demeurés célèbres qui, par l'ingestion quotidienne de faibles doses d'arsenic, avaient « teint frais, rosé, embonpoint et forces renouvelées ».

C'est d'origines antiques à ce point que nous tenons nos pratiques modernes. Comme les anciens, et presque sous les mêmes formes, Fowler, Isnard, Trousseau, Boudin et bien d'autres, ont employé les diverses préparations minérales de l'arsenic.

L'action de l'arsenic. — Mais, encore qu'introduit depuis 20 siècles en thérapeutique, l'arsenic est resté un médicament peu fidèle, variable dans ses effets; et, surtout, il demeurerait mystérieux dans son mécanisme. Hayem pouvait, en effet, écrire : « L'action de l'arsenic sur la nutrition est encore mal précisée; elle paraît dépendre de la dose ».

Nous n'avons pas, actuellement, d'explications nettes et précises à offrir. Cependant, depuis les travaux d'A. Gautier sur la présence normale et la répartition de l'arsenic dans l'organisme, nous pouvons concevoir le rôle thérapeutique des petites doses d'arsenic.

Gautier a démontré que l'arsenic existe normalement dans la glande thyroïde, et aussi, mais en plus faibles proportions, dans la glande mammaire, dans le thymus, la peau et ses annexes.

Dès lors, l'arsenic nous apparaît comme un élément indispensable au fonctionnement des appareils glandulaires en général, et de la glande thyroïde en particulier. Voilà qui apparente l'arsenic au phosphore, tous deux paraissant nécessaires à la vie. Mais où la parenté s'accuse, c'est dans ce fait qu'il y a aussi désassimilation arsénisée. En effet, l'arsenic contenu dans la peau et ses annexes, voire dans le sang menstruel de la femme, est sans cesse en voie d'élimination. Et c'est justement la caducité des éléments ectodermiques et la périodicité du flux menstruel qui sont autant de causes incessantes d'appauvrissement des appareils glandulaires en arsenic.

D'où la nécessité pour l'organisme de récupérer, au jour le jour, de l'arsenic, et de là, les résultats heureux sur la nutrition des petites doses d'arsenic.

Arsenic minéral et Arsenic organique. — En même temps qu'une explication était ainsi fournie du métabolisme arsenical, la même évolution se produisait que celle signalée à l'endroit de la médication phosphorée.

C'est que les inconvénients de l'arsenic minéral étaient grands : même à petites doses, ces préparations étaient mal tolérées. Sans qu'ils fussent des dyspeptiques ou des insuffisants hépatiques, les malades traités par l'acide arsénieux, la liqueur de Fowler, de Pearson, présentaient les manifestations

insidieuses et souvent larvées de l'arsénicisme chronique : éruptions cutanées, troubles intestinaux, catarrhe laryngo-bronchique, troubles de la sensibilité, parfois même phénomènes paralytiques.

Ainsi s'explique le succès des préparations arsenicales organiques. C'est en 1896 que Danlos, médecin de l'Hôpital St-Louis, sur les conseils d'A. Gaufier, fit les premiers essais de l'arsenic organique dans son service, et d'emblée la médication fit fortune.

Les cacodylates. — A dire vrai, acide cacodylique et cacodylates étaient connus de longue date. Dès 1760, Cadet les avait découverts. Le cacodyle, qui a la propriété de se comporter chimiquement comme un corps simple, s'oxyde en donnant naissance à l'oxyde de cacodyle d'abord, puis à l'acide cacodylique. Ce dernier, encore que faiblement acide, donne des sels : de ces cacodylates, le plus employé reste le cacodylate de soude.

Ces cacodylates, comme leurs proches voisins, les méthylarsinates, présentent l'avantage d'être maniabiles, dosables, directement assimilables, et d'échapper ainsi à la réduction qui produirait de l'oxyde de cacodyle.

De la sorte, les cacodylates demeurent peu toxiques et n'imprègnent pas le malade de cette odeur alliagée si désagréable que dégage l'oxyde de cacodyle. Or, malgré sa faible toxicité, l'acide cacodylique contient 54,3 p. 100 d'arsenic, et peut être toléré jusqu'à des doses considérables. Tandis que les doses journalières des composés minéraux ne peuvent guère dépasser 1 centigramme d'arsenic-métal, les cacodylates ont pu être administrés jusqu'à des doses approchant de 1 gramme d'arsenic-métal.

Quant à vérifier de près l'action du cacodylate de soude, c'a été le mérite de Widai et P. Merklen de montrer qu'il augmente

rapidement, et dans de notables proportions, le nombre des hématies. C'est peut-être le plus remarquable stimulant de l'hématopoïèse. De même, Besredka a montré qu'il favorisait l'accroissement des phagocytes et des cellules lymphoïdes.

Il va sans dire que, nous intéressant uniquement à l'arsenic dans la médication tonique, nous laissons de côté les composés arsenicaux organiques qui sont surtout bactéricides et avant tout tréponémicides. Ils ont une action organotrope presque nulle par rapport à leur action parasitotrope.

Il reste donc que les cacodylates — et parmi eux le cacodylate de soude — constituent le type même des préparations organiques d'arsenic : ils sont à la fois les moins toxiques et les plus actifs.

CHAPITRE III

LA STRYCHNINE ET LE NUCLÉINATE DE STRYCHNINE

La strychnine est loin d'avoir fourni une aussi longue carrière que l'arsenic ou le phosphore. Pour plus limité qu'il soit, son rôle en thérapeutique n'est pas négligeable. La noix vomique et la fève de St-Ignace étaient du reste connus bien avant que Pelletier et Caventou, en 1818, n'aient montré qu'elles contenaient surtout un principe actif, la strychnine.

Il ne s'agit plus là d'un constituant normal de notre économie, d'un des éléments de nos cellules. C'est justement ce qui fait toute la différence entre le phosphore ou l'arsenic et la strychnine. Cet alcaloïde — le type des poisons convulsivants — ne pourra jamais jouer le rôle d'aliment. Il stimule sans nourrir.

Action de la strychnine. — La strychnine, en effet, agit avant tout sur le système nerveux central, et plus particulièrement sur les centres bulbo-médullaires, ainsi que l'a montré Vulpian. Elle augmente l'excitabilité réflexe de ces centres. Or, l'excitabilité réflexe est le mode de réaction le plus général du système nerveux, tenant sous sa dépendance, plus ou moins directement, les grandes fonctions organiques : nutrition, respiration, circulation. En fait, la strychnine est un stimulant très énergique du centre respiratoire. Mais, par-dessus tout, elle est le meilleur peut-être des stimulants cardiaques. Il faut sans

doute faire entrer dans la genèse de cette action le rôle de la strychnine sur le système sympathique. En tout cas, elle accélère le rythme et, grâce à la constriction réflexe de la plupart des vaisseaux contractiles, elle élève considérablement le taux de la pression artérielle.

Elle détermine aussi une violente stimulation générale de l'organisme; mais, de toute évidence, elle n'est pas un médicament dont l'emploi prolongé soit à recommander. Le coup de fouet qu'elle donne, exaltant toutes les oxydations et toutes les fonctions organiques, explique le reproche qu'on lui a fait de devenir très vite un médicament « de gaspillage ». Action violente, à ne pas prolonger : principe essentiel de la thérapeutique strychnée, qui en fait une arme puissante, mais assez dangereuse, peu maniable, et réservée à des cas bien particuliers.

Le Nucléinate de strychnine. -- Le nucléinate de strychnine constitue une heureuse solution du problème de la synergie phospho-strychnée. C'est un sel parfaitement maniable et dosable et d'une préparation relativement simple.

Préparation du nucléinate de strychnine.

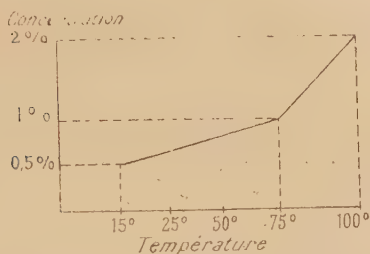
On peut préparer une combinaison stable et définie de l'acide nucléinique avec la strychnine de deux manières : par double décomposition de solutions saturées de sulfate neutre de strychnine et de nucléinate de soude ou par action directe de l'acide nucléinique sur la strychnine base.

Propriétés.

Le nucléinate de strychnine se présente sous la forme d'une poudre amorphe, grise, neutre au tournesol. Il est insoluble dans l'eau froide, plus soluble à chaud.

Nous avons déterminé la solubilité de ce sel dans l'eau à différentes températures :

1 partie dans	50 parties d'eau à	100°
1 —	75 —	85°
1 —	180 —	22°
1 —	200 —	15°



La solution aqueuse présente toujours un très léger louche qui ne disparaît qu'à chaud ou par une très grande dilution. Les alcalis mettent en liberté la strychnine de ces solutions sous forme de petits cristaux. L'alcool précipite le nucléinate de ses solutions aqueuses concentrées en le dissociant légèrement à chaud. En effet, ce sel traité par l'alcool bouillant lui cède de très légères quantités d'un produit qui, après évaporation de l'alcool, possède une réaction légèrement alcaline. Le chloroforme se comporte de même.

Dosage.

Pour effectuer l'analyse du nucléinate de strychnine, nous avons d'abord déterminé l'acidité de l'acide nucléinique employé au moyen d'une solution décimale de soude. 1 gramme d'acide nucléinique délayé dans 200 centimètres cubes d'eau est titré avec la phénolphthaléine comme indicateur et demande 16 cmc. 2 de NaOH décimale, soit 3,726 p. 100 de Na, ce qui correspond à un poids moléculaire d'environ 1234 pour l'acide nucléinique utilisé en supposant que la réac-

tion devient alcaline à la phénolphtaléine, lorsque deux atomes de Na se sont substitués à 2H de l'acide.

Nous avons ensuite déterminé l'acidité du nucléinate de strychnine à l'aide de cette même solution de soude décinormale. 1 gramme de nucléinate dissous dans 200 centimètres cubes d'eau exige 10 cmc. 6 de NaOH décinormale, ce qui correspond à $\frac{106}{16,2}$ d'acide = 65,2 p. 100.

Calculé pour 1 mol. ac. nucléin. (p. mol. 1234) + 2 mol. strychnine (p. mol. 334) = 64,9 p. 100.

Ces deux dosages comparés montrent bien que la combinaison s'effectue entre une molécule d'acide nucléinique et deux molécules de strychnine sur le même type que le sel de soude.

CHAPITRE IV

VALEUR COMPARÉE DU PHOSPHORE, DE L'ARSENIC, DE LA STRYCHNINE, DANS LA MÉDICATION TONIQUE

Ainsi, les préparations les plus employées en thérapeutique tonique et stimulante ont une action physiologique assez dissemblable, comme nous l'avons indiqué.

Utilisation du phosphore. — Au phosphore, revient peut-être le rôle le plus noble.

Il intervient :

Dans les cas physiologiques où la minéralisation adulte des tissus n'est pas terminée (jeunesse).

Dans les cas physiologiques où la consommation des phosphates est exagérée (grossesse, allaitement).

Dans les cas pathologiques où cliniquement la phosphatisation se montre insuffisante (rachitisme) ou bien la déphosphatisation exagérée (maladies infectieuses, tuberculose, convalescence, surmenage, chlorose).

Utilisation des nucléinates. — Nous nous sommes assez longuement étendu sur l'action des *nucléines* et des *nucléinates* pour ne pas insister sur la valeur de la médication phosphorée en pareil cas. Nous insisterons simplement sur l'action *bactéricide* des nucléinates qui est moins connue. Pouchet et Che-

valier, en 1906, ont montré que de faibles doses, non contentes d'accélérer le cœur, exaltaient la phagocytose. Chantemesse et Kalm l'ont prouvé expérimentalement : 6 à 8 heures après injection de nucléinate de soude sous-cutané, il y a hyperleucocytose. Enfin, l'acide nucléinique sous-cutané augmente la force de résistance du péritoine à l'égard des bactéries (Mickulicz).

Bref, on peut dire que les nucléinates ont été employés à la fois :

1° *Comme agents de la médication phosphorée*, et Mouneyrat a montré les bienfaits de leur emploi chez les tuberculeux déphosphatisés, tandis que Huchard et Mougeot les employaient dans la chlorose.

2° *Comme anti-infectieux*.

3° *Comme neuro-toniques dans les états mentaux*, en raison sans doute de l'affinité du phosphore pour la cellule nerveuse, dont il constitue un tonique remarquable. Les résultats obtenus par Lépine ont été très satisfaisants dans la confusion mentale et les psychoses maniaques dépressives.

Utilisation de l'arsenic. Sous forme de cacodylate de soude, l'arsenic intervient, lui aussi, dans le métabolisme général. Nous avons signalé son action sur les hématies — et celle sur la nutrition générale, sans doute par l'intermédiaire des appareils glandulaires.

Ainsi, l'on peut classer les indications de l'arsenic organique d'après son action sur :

1° *La nutrition générale* : dans la *tuberculose*, parce que stimulant général, et grâce aussi à l'action d'épargne qu'il exercerait à l'égard des matières grasses ; dans le diabète et la maladie de Basedow parfois.

2° *L'hématopoïèse* : dans la chlorose, le paludisme.

Utilisation de la strychnine. — Stimulant puissant, la strychnine trouve ses deux indications essentielles dans :

- 1° L'asthénie nerveuse.
- 2° L'asthénie cardio-vasculaire.

En réalité, ces deux éventualités sont le plus souvent associées. Tel est le cas dans :

- a) *Les infections aiguës* s'accompagnant d'adynamie.
- b) *Les asthénies* des convalescences post-infectieuses.
- c) *Les cardiopathies* à la période d'*hyposystolie* à condition qu'il y ait hypotension artérielle.
- d) *Les hyposthénies chroniques* : tuberculose pulmonaire, neurasthénie, psychonévroses dépressives.

Toutefois, envisagées chacune séparément, les trois médications : phosphorée, arsenicale, strychnée, présentent des inconvénients.

Le phosphore est sans doute un médicament d'épargne et il agit parce qu'il s'accumule. Mais peut-être, à lui seul, ne sera-t-il pas assez actif, ou bien il faudra employer des doses telles qu'on pourrait redouter l'action du phosphore, dont on sait les propriétés stéatosantes sur le métabolisme des graisses.

L'arsenic est capable, à la longue, de donner des signes d'intoxication chronique sans compter que, chez les insuffisants hépatiques, les doses un peu fortes peuvent être mal tolérées.

La strychnine enfin a une action brutale, suivie parfois d'une dépression intense. D'où la discussion de son emploi dans la grippe. Fait-elle mieux qu'un bon coup de fouet et donne-t-on le fouet à une bête épuisée?

CHAPITRE V

L'ASSOCIATION PHOSPHORE-ARSENIC-STRYCHNINE

L'idée d'associer ces différents éléments ne devait pas manquer d'être utilisée en thérapeutique. C'était le moyen de parer aux inconvénients de chacun, et de renforcer leurs qualités communes.

Phosphore et arsenic : voilà pour tonifier.

Strychnine et arsenic : voilà le stimulant.

C'est précisément à l'emploi simultané de ces trois éléments que nous avons consacré une bonne partie de ce travail. Nous pensons avoir suffisamment exposé les avantages de chacun d'entre eux. Il reste à éclairer :

1° L'action de leur association ;

2° La forme sous laquelle ils sont associés.

Action. — On conçoit fort bien les raisons de cette association. Les Anciens aimaient les préparations associées : ils prescrivait des associations médicamenteuses en proportionnant les doses, afin d'obtenir des effets plus complexes. Puis il fut une époque, dite *rationnelle*, où l'on abandonna ces associations. La réaction est venue et l'on aime de nouveau les synergies groupant divers médicaments dont on sait considérer le parallélisme ou la divergence de propriétés, et calculer l'*activité résultante*.

Ainsi donc, phosphore et arsenic conjugués exerceront sur le métabolisme général une action puissante. Les doses de phosphore ne seront jamais assez importantes pour faire redouter sa toxicité, ni celles d'arsenic pour provoquer* un arsenicisme chronique. Réunis, ce seront des toniques excellents, tant généraux que nerveux.

De son côté, la strychnine, dans cette association, aura des effets bien spéciaux. Administrés à des malades débilités, le phosphore et l'arsenic tardent toujours à prouver leur action, la médication, par nature, étant lentement modificatrice. Or, la strychnine semble précisément amorcer l'action analeptique des éléments thérapeutiques qui l'accompagnent. De plus, l'action stimulante de la strychnine permet à l'économie suractivée de tirer le meilleur parti dynamique possible des éléments thérapeutiques mis à sa disposition. Somme toute, la strychnine joue le véritable rôle d'un *sensibilisateur*. Mais le coup de fouet qu'elle donne étant soutenu de l'action tonique des deux autres éléments, elle n'encourt plus les graves reproches signalés plus haut.

Formes employées. — Nous avons décrit (chap. III) la préparation et les propriétés du *nucléinate de strychnine*. Voilà une première association phospho-strychnée ; il y a mieux, c'est une combinaison. Si l'on ajoute au nucléinate de strychnine le cacodylate de soude dans des conditions déterminées, on aura réalisé la triple médication sous une forme organique stable, répondant aux avantages et aux moyens d'action que nous venons d'exposer.

CHAPITRE VI

L'ASSOCIATION PHOSPHORE, ARSENIC, STRYCHNINE DANS LES ASTHÉNIES D'ORIGINE NERVEUSE

Les explications théoriques sur l'association phosphore-arsenic-strychnine satisfont l'esprit. Il restait à vérifier l'application clinique.

Convaincus que les résultats obtenus dans les asthénies banales ou post-infectieuses étaient d'ores et déjà connus, nous avons plus spécialement étudié les effets de la triple médication dans les états d'asthénie nerveuse. Si la médication est vraiment neuro-tonique de par le phosphore et l'arsenic, et neuro-stimulante de par la strychnine, les résultats doivent être nets.

I. — OBSERVATIONS

Nous allons rapporter 12 observations prises parmi la totalité des cas d'asthénie d'un service hospitalier dans un asile.

Les malades ont reçu des injections sous-cutanées de *Néo-Rhomnol*, forme sous laquelle la triple médication a associé 1 milligramme de nucléinate de strychnine à 5 centigrammes de cacodylate de soude par centimètre cube injecté.

Observation I

S. R. . . , 35 ans. *Asthénie physique et psychique après confusion mentale par anurie.*

Héréditairement, un oncle aliéné.

Personnellement, mère de 3 enfants bien portants.

Ayant joui d'une santé excellente jusqu'en novembre 1920, contracte alors un rhumatisme articulaire aigu à rechutes, qui la maintient au lit pendant six mois. Pendant la convalescence, est prise en juin 1921 de violentes douleurs dans le flanc droit avec suppression complète des urines pendant trois jours. En même temps, céphalée intense, délire hallucinatoire panophobique avec désorientation et incohérence qui survécut au retour de la fonction rénale.

Après que la confusion mentale a disparu, on note en novembre 1921 une asthénie extrême avec fatigabilité très grande, lenteur des pensées et mouvements, prostration habituelle, amaigrissement. Poids : 42 kilogrammes. Décoloration des téguments et des muqueuses, incapacité de tout effort et du moindre travail.

Aucune lésion viscérale.

Mise à la triple médication phospho-arsenio-strychnée en injections sous-cutanées le 14 décembre 1921.

Le 29 décembre 1921 : pesait 50 kilogrammes. Amélioration considérable de l'état mental et physique. Se lève et travaille, manifeste plus d'entrain. Parfois cependant, dans la journée, il lui arrive d'être sujette à des abattements qui durent quelques heures, s'accompagnant parfois de larmes.

Le 10 février 1922, elle ne pèse que 48 kilogrammes et l'on refait une nouvelle série d'injections sous-cutanées : reprise des forces, recoloration des téguments. A plus de goût qu'auparavant pour travailler et converser avec autrui, bien que très prompte aux larmes. Depuis, disparition de l'asthénie à l'aide de piqûres en série de 15, renouvelée 3 fois.

Observation II

G. M. . . , 51 ans. *Asthénie de la ménopause avec mélancolie pré-sénile.*

Bonne santé habituelle. Mère de 5 enfants, ayant eu le gros chagrin de perdre un fils à la guerre, aggravé en 1920 de la perte de son

mari. Dès lors, dépression continuelle malgré tous ses efforts pour conduire son ménage. Arrive à ne plus dormir et à se nourrir de moins en moins, pleure presque constamment. Disparition complète des règles lorsqu'elle entre à l'asile.

En mars 1921, est dans un état de dépression psychique et physique pré-stuporeux. Manifeste avec peine et lenteur des idées de ruine, de damnation et de négation.

Physiquement. — Amaigrie, avec une hypertension artérielle assez marquée et un éclat du 2^e bruit. Rien aux poumons ni dans les urines.

Cette dépression va s'accroissant jusqu'au mutisme, à l'inertie complète et la sitiophobie. Nourrie à la sonde, son poids est resté stationnaire à 37 kilogrammes.

Le traitement phospho-arsénio-strychné (une ampoule quotidienne en injection sous-cutanée) amena au bout du 15^e jour un poids de 38 kgr. 500. Et quelques jours plus tard, on constatait un certain réveil de l'activité, mais bientôt la malade retombait dans son inertie complète.

A l'heure actuelle, un an après son entrée et après 4 séries d'injections, l'état de mélancolie et de dépression est le même, mais chaque série d'injections a marqué une élévation de poids et une stimulation de ralentissement idéo-moteur, qui dura une quinzaine de jours, sans aboutir à la guérison de la mélancolie.

Observation III

Asthénie de la ménopause avec mélancolie d'involution.

Femme sans hérédité ni antécédents personnels morbides. Surmenage physique et émotions morales intenses pendant la guerre.

Depuis un an, douleurs dans le ventre et irrégularité des règles devenant de moins en moins abondantes. Progressivement : abattement, céphalée, rachialgie, inquiétude sur sa santé, incapacité de travail, dégoût de la vie. Manie lectuaire. Le 2 février 1921, T. A. au Pachon : 16 1/2-(2 1/2)-9 1/2.

On commence des injections sous-cutanées. La malade, très pusillanime, résiste beaucoup, et, pendant la cure, apparition d'un petit état délirant, avec idées d'empoisonnement. Croit qu'on veut se débarrasser d'elle à l'aide de ces injections, mange mal. Après le 15^e jour, on constate un amaigrissement de 2 kgr. 500, mais une ascension nette de la T. A. qui donne 17 1/2-(1 1/2)-15 1/2.

Ultérieurement, reprise rapide de l'embonpoint. Amélioration lentement progressive. 2^e série d'injections, acceptées volontairement, cette fois, amenant une reprise de l'appétit.

L'amélioration permet le retour dans la famille.

Observation IV

J. F..., 54 ans. *Asthénie de la ménopause et mélancolie pré-sénile.*

Physiquement. — Crises diverses de dyspepsie au cours de son passé. Varices depuis quelques années. Surmenage physique. Sensations d'angoisse précordiale. Depuis 1915, disparition des règles, qui ne se manifestent plus que très irrégulièrement par un léger suintement. Rien au cœur, ni aux poumons, ni dans les urines. Poids : 48 kilogrammes.

Mentalement. — Mélancolie délirante avec idées de culpabilité de châtimement, souvent accès d'anxiété.

Evolution. — L'internement et la thérapeutique opiacée n'ont amené aucune sédation des troubles mentaux. Les difficultés de la malade pour s'alimenter ont amené un amaigrissement rapide.

Reçoit une première série de 15 injections quotidiennes de phosphore-arsenic-strychnine : le poids a passé de 44 à 45 kgr. 500 sans qu'une reprise appréciable ait été notée dans son alimentation. A chaque nouvelle série de même durée, on a signalé une augmentation d'une livre ou deux, toujours sans augmentation parallèle de l'appétit : la malade, à cause de ses idées de culpabilité, veut se punir en ne mangeant pas à sa faim.

Actuellement, l'état s'est chronifié au point de vue mental. Physiquement, les organes pulmonaires, cardiaque et rénal sont sans lésion. Les dépenses physiques, vu l'immobilité habituelle, sont peu considérables. L'alimentation, toujours difficile en raison des idées de ruine et d'indignité, est relativement réduite. Les règles n'ont plus réapparu.

Ce qui frappe le plus chez cette malade, c'est la constatation de l'embonpoint après la cure sans suralimentation. L'injection semblait avoir introduit dans l'organisme les principes nutritifs eux-mêmes. En réalité, elle ne faisait que rendre plus assimilable la ration alimentaire habituelle.

Observation V

W. R..., 31 ans. *Asthénie sur fond de dégénérescence physique et mentale, scrofuleuse.*

Femme d'une taille presque naine. Asymétrie faciale et oreilles décollées. D'une santé physique toujours débile et d'intelligence réduite. Vit à moitié de modestes gains comme domestique pendant les périodes d'activité suffisante, à moitié des secours de l'assistance israélite.

Diminution progressive des forces physiques et mentales ayant abouti à l'invalidité complète depuis quelques mois.

Physiquement. — Aucun signe de lésion organique pulmonaire ou autre à l'arrivée. Adénopathie cervicale gauche apparue lentement sous forme d'une tumeur rénitente du volume d'une poire, légèrement bosselée, non adhérente à la peau ni aux plans profonds. Respiration rude, surtout à droite et en avant, avec submatité. Pas d'expectoration, pas de sueurs.

Une série de 15 injections du 10 mars au 24 mars 1921 n'a amené aucune modification de la tumeur ni du poids. Mais, spontanément, la malade alitée jusque là s'est levée pendant quelques jours. D'autres séries ont amené un semblable besoin de mouvement tout passager, mais qui traduisait un accroissement réel des forces en l'absence de toute manifestation objective d'engraissement ou de rétrocession de l'adénopathie.

Observation VI

K. H..., âgée de 41 ans. *Asthénie consécutive à un accès de dépression mélancolique affective.*

Physiquement. — Bonne santé habituelle. Taille moyenne. Poids lors d'un 1^{er} examen en septembre 1920 : 48 kilogrammes. Aspect déprimé plutôt amaigri. Cou de biche par minime hypertrophie de la thyroïde sans exophtalmie, ni tachycardie, ni tremblement. Appareil circulatoire intact. Rien aux poudoux. Règles régulières. Rien dans les urines. Sensation d'épuisement, céphalée, fatigue générale, insomnie.

Mentalement. — Dépression mélancolique apparue progressivement à la suite des émotions et des fatigues de guerre.

Évolution. — Traitée d'abord par l'alitement, l'hydrothérapie, la suralimentation et l'entraînement au travail et aux distractions : amélioration lentement progressive de l'état mental. Peut vaquer, mais irrégulièrement, aux travaux du ménage. L'amaigrissement a néanmoins progressé dans les premiers mois, puis un embonpoint discret est revenu sans jamais dépasser le poids de 44 kilogrammes.

Le 26 avril 1924, on commence une cure de 15 jours par injection quotidienne phospho-arsenio-strychnée; après quoi on constate, le 40 mai, un poids de 45 kgr. 500. La malade se déclare plus forte, n'éprouve plus les mêmes appréhensions sur sa santé physique, ne ressentant plus les points douloureux dans les reins et la nuque qui la faisaient souffrir précédemment.

Elle a faim pour la première fois, mange, dort et travaille régulièrement.

Mentalement, il y a, en janvier 1922, une grosse amélioration, la malade ne présentant plus d'idées délirantes, ne conservant qu'une émotivité anormale.

Physiquement, elle a un tout autre aspect. Elle pèse 46 kgr. 500, a bonne mine, elle est vigoureuse. Elle a reçu jusque là 3 cures phospho-arsenio-strychnées, appliquées chacune lors de menaces de rechute de l'état physique.

Observation VII

R..., âgée de 26 ans. *Asthénie consécutive à un accès de mélancolie affective.*

Comme antécédents : une tante épileptique. Mariée et mère de deux enfants, venait de mettre au monde le second, le 26 avril, lorsque l'aîné mourut âgé d'un an et demi. Gros chagrin et, brusquement, apparition d'un état délirant confusionnel à prédominance mélancolique, nécessitant l'internement dès le 8 juillet.

Examinée, on trouve une femme amaigrie, pâle, inhibée dans ses gestes et ses paroles, pleurant silencieusement, incapable de tout travail et de toute conversation, refusant la nourriture si on ne la contraint pas à la prendre. Aucune lésion viscérale. Goître léger, sans tachycardie, sans tremblement, ni exophtalmie.

Soumise malgré elle du 6 novembre au 21 novembre à une cure d'injections sous-cutanées : on note alors une diminution du poids de 40 kilogrammes à 37 kgr. 500. Mais bientôt réveil progressif de toutes les fonctions : reprise de l'appétit, de la conversation et du travail, accroissement parallèle de l'embonpoint. Si bien qu'en

décembre, elle a une conduite presque normale; elle a conscience des troubles mentaux passés et pèse 45 kgr. 500.

Une seconde série d'injections, commencée le 10 février, est acceptée avec mauvaise grâce par la malade qui prétend souffrir exagérément des piqûres. Le poids a diminué le 15^e jour, mais dans les jours suivants, exagération de l'appétit, tandis qu'on note un embonpoint d'un kilogramme.

Observation VIII

M..., 70 ans. *Asthénie et démence sénile.*

Petite vieille ridée, ratatinée, l'air épuisée, incapable de se mouvoir. Alitée depuis 2 ans, souvent gâteuse. Incapable de propos sensés, désorientée.

Transférée en mai 1921 d'un hospice de vieillards à l'asile à cause de sa turbulence et de son gâtisme. Bruits du cœur sourds et irréguliers. Pouls faible, lipothymies à la suite du simple déplacement nécessité pour refaire son lit. Quelques râles congestifs aux bases pulmonaires. Pas d'albumine ni de sucre.

Quinze injections de 1 centimètre cube quotidiennes de phosphore-arsenic-strychnine, commencées le 31 mai, firent passer son poids de 37 kilogrammes à 41 kilogrammes. Il y eut régularisation du cœur à 60. Reprise des forces physiques, disparition des défaillances, stimulation de la vitalité psychique, en ce sens que la loquacité, toujours incohérente, fut notablement plus grande qu'auparavant et qu'on put passer la malade d'un quartier d'agitées à un quartier de tranquilles, les cris ayant fait place à un radotage paisible.

Observation IX

R..., 24 ans. *Asthénie intermittente sur fond dementiel précoce.*

De développement physique normal, mais d'une intelligence toujours faible. Vit à la campagne, occupée à des travaux de ferme. Apparition insidieuse de troubles mentaux, caractérisés par des idées délirantes polymorphes incohérentes avec hallucinations. Évolution rapide vers la démence par une amnésie et une indifférence croissantes, mais à travers des périodes d'agitation désordonnée et d'inertie presque absolue.

Déchéance parallèle des forces physiques,

Deux cures phospho-arsénio-strychnées furent suivies d'un relèvement du poids de 500 grammes à 1 kilogramme et d'une reprise du travail manuel pendant quelques jours seulement.

Aucune amélioration de l'état mental.

Observation X

G. Thérèse, 33 ans. *Asthénie post-myélitique.*

Prise à 25 ans d'un état fébrile avec douleurs dans les jambes, sueurs, amaigrissement d'une durée de 7 mois. Depuis, confinée au lit avec incapacité totale de se lever, même pour aller à la garde-robe.

Observée en novembre 1920, c'est-à-dire 8 ans plus tard, elle présentait une atrophie et une rétraction ligneuse des jumeaux, sous un épais pannicule adipeux, avec équinième bilatéral extrême, par rétraction du tendon d'Achille. Signe de Babinski plantaire, coexistant avec grosse diminution des réflexes rotuliens.

Récupère la marche en juin 1920, après un traitement ininterrompu de massage, rééducation, balnéation et une section des 2 tendons d'Achille, suivie de nombreux troubles vaso-moteurs des membres inférieurs et trophiques des pieds.

A son arrivée pesait 53 kilogrammes. Malgré le surmenage physique intense et les sueurs abondantes des séances quotidiennes de rééducation motrice, qui duraient une heure, elle en était arrivée à peser 61 kgr. 500 le 3 février, grâce au traitement par injections de phosphore-arsenic-strychnine, en séries de 15 jours interrompues par 15 jours de repos.

Observation XI

W..., 29 ans. *Asthénie intermittente.*

Sujette [depuis l'âge de 20 ans à des accès de dépression mélancolique avec inhibition complète, à des idées de suicide ou à des accès d'agitation maniaque incohérente, qui nécessitèrent deux internements de quelques mois.

Souffre depuis février 1921 d'une asthénie lentement progressive, ayant abouti à la suspension de tout travail, au dégoût de vivre, à la diminution de toute activité de relation, mais comportant une conscience exacte de son état pathologique.

Toutes les cures phospho-arsénio-strychnées par séries de 15 injections sont restées sans résultat. Celle qui, commencée le 19 août, se termina le 8 septembre, révéla une perte de poids de 3 kgr. 500 réalisée pendant ces deux semaines. Un accès maniaque apparut à la fin du même mois, accès dont quelques signes prémonitoires (éclats de rire sans cause apparente, jovialité), s'étaient manifestés pendant la cure.

L'irresponsabilité de la cure sur le déclenchement de cet accès maniaque résulte de l'inefficacité des cures précédentes sur l'état asthénique.

Observation XII

Sch..., 52 ans. *Asthénie de la ménopause.*

Assez bonne santé jusqu'en 1918. A ce moment, douleurs très vives dans le ventre et le bas-ventre, en même temps que les règles deviennent irrégulières, pour disparaître tout à fait en 1919.

Progressivement, diminution de la vie sociale, fuite de la société, fatigue physique, aversion pour le travail et apparition d'idées d'impuissance, de culpabilité et de damnation, la malade interprétant les douleurs de la ménopause comme la preuve d'une grossesse. Accès d'angoisse fréquents, heureusement traités par le laudanum.

Physiquement. — Très asthénisée, toujours au lit, incapable d'autre mouvement que ceux nécessaires pour prendre les aliments qu'on lui apporte. Insomnies, inappétence, amaigrissement.

Les injections de phosphore-arsenic-strychnine restent sans effet.

L'absence de renseignements sur le passé de la malade ne permet pas de dire si cette soi-disant asthénie de la ménopause n'est pas en réalité un nouvel accès d'une cyclothymie constitutionnelle.

II. — DISCUSSION

a) INFLUENCE DE LA MÉDICATION PHOSPHO-ARSÉNIO-STRYCHNÉE SUR LES ASTHÉNIES NERVEUSES.

Nous pouvons, par rapport aux effets de cette médication, diviser les asthénies en deux grands groupes : celui des asthénies constitutionnelles et celui des asthénies acquises.

1° *Les asthénies constitutionnelles* sont celles qui surviennent en dehors de toute cause extérieure, celles qui sont la résultante d'un rythme originellement vicié de l'influx nervein. Il s'agit d'une de ces maladies du tempérament cyclothymique qui se manifestent par intermittences, soit par de l'hypersthénie, soit par de l'asthénie d'une façon arbitraire et fatale, sans que rien ne puisse déterminer, précipiter, prolonger ou dissiper leur apparition.

Sur ces cas (obs. XI), la médication étudiée ici n'a pas plus de prise que n'importe quel autre médicament.

2° *Les asthénies acquises* sont celles dont l'étiologie est évidente. Et les observations relatées plus haut permettent de distinguer les sous-groupes qui suivent :

a) *Les asthénies émotionnelles* qui ont pour étiologie l'épuisement de l'influx nerveux par l'intensité ou la sommation d'un choc émotionnel. C'est ce qui se produit chez des sujets dont l'équilibre mental était plus ou moins instable.

L'observation n° 6 montre comment le rétablissement de l'état organique par la synergie médicamenteuse étudiée ici même peut conditionner la régression de l'asthénie.

L'observation n° 7 est encore plus curieuse. Les heureux effets de la cure s'y montrent retardés pendant toute la durée de celle-ci, mais se révèlent immédiatement après qu'elle est terminée.

b) *Les asthénies par intoxication*. — C'est un empoisonnement du système nerveux qui, sans aller jusqu'à déterminer une lésion, paralyse son fonctionnement. Il y a encrassement de la cellule nerveuse. Quelle qu'ait été la nature de la toxine considérée, la médication phospho-arsénio-strychnée fut efficace, sinon contre les troubles mentaux eux-mêmes, du moins contre le symptôme asthénie. C'est ce que démontrent :

Les observations n° 1 pour l'urémie, nos 2, 3, 4 pour les auto-intoxications de la ménopause, n° 5 pour la scrofuleuse.

c) *Les asthénies avec lésions organiques du système nerveux.* — Dans les catégories précédentes, il y a impossibilité de déceler par nos moyens cliniques actuels une atteinte de la substance nerveuse. Il en résulte que les troubles constatés, et, par conséquent, l'asthénie, apparaissent avec un caractère fonctionnel qui incline à faire admettre leur curabilité.

Ici, nous retenons des cas où il y avait incontestablement lésion au cerveau (démence sénile dans l'observation n° 8, démence précoce dans l'observation n° 9, car chacun sait à l'heure actuelle que, dans la première de ces affections, il y a altération de tous les éléments parenchymateux conjonctifs et vasculaires, et que, dans la seconde, il n'y a atteinte que de l'élément neuro-épithélial).

Naturellement, la triple médication employée est restée sans effet sur les troubles démentiels; la pauvreté et l'incohérence idéatives sont restées les mêmes, mais la mise en branle de ces misérables épaves psychiques a été rendue possible par elle.

En d'autres termes, l'asthénie psychomotrice fut combattue heureusement par les cures.

Mais nulle part ailleurs que dans l'observation n° 10 ne se révèle avec plus de clarté la puissance stimulante du médicament sur les éléments nerveux échappés à la cicatrisation, puisqu'avec les signes évidents d'une atteinte radiculo-médullaire, et malgré un surmenage physique considérable, il soutint les forces et amena un engraissement de 9 kilogrammes et demi en 4 mois.

b) MÉCANISME DE L'ACTION DE LA MÉDICATION PHOSPHO-ARSÉNIO-STRYCHNÉE SUR LES ASTHÉNIES NERVEUSES.

Les observations du début permettent de se rendre compte de quelques particularités du mode d'action de la médication étudiée :

1° SUR LA NUTRITION. — Une augmentation de poids de 2 ou plusieurs livres suit généralement la série d'injections, mais pas toujours immédiatement. Et, à ce point de vue, il faut envisager deux éventualités :

a) La reprise immédiate de l'embonpoint, conséquence d'une amélioration quotidienne aboutissant à une supériorité du poids du 15^e jour sur celui du 1^{er} jour. C'est ce qui se produit habituellement, aussi bien dans les cas d'asthénies effectives (obs. 6) que les asthénies toxiques (obs. 2) ou les asthénies organiques (obs. 8, 9 et 10). Cela s'explique aisément par l'action progressive des principes introduits dans l'organisme.

b) Mais la malade n° 4 a vu son poids augmenter sans rien changer à l'alimentation réduite qu'elle s'imposait. Il faut donc admettre une meilleure utilisation des aliments, un meilleur métabolisme, grâce au coup de fouet apporté aux organes chargés de l'assimilation.

2° SUR LA CIRCULATION. — Les effets sur la circulation sont toujours plus ou moins solidaires et parallèles de ceux obtenus sur la nutrition en général. On peut les étudier surtout chez la malade n° 8, où l'on vit la T-A s'élever et le cœur se régulariser d'une façon progressive. Ils sont plus évidents, parce qu'isolés, chez la malade n° 3 qui, malgré un amaigrissement dont nous avons vu la cause, offrait une élévation des tensions plus accusée pour la Maxima que la Minima après la série d'injections.

3° SUR L'ACTIVITÉ GÉNÉRALE. — Il est tout naturel que l'aboutissant de toutes les améliorations ci-dessus engendrées soit une impulsion très nette à l'action, mais, là encore, on note des différences :

a) Ce besoin de dépense psychique ou physique est ordinairement simultané à l'amélioration de l'état général. Témoin : les malades n°s 1, 8.

Et, comme il a été déjà dit, il utilise les possibilités plus ou

moins misérables qui ont survécu au naufrage intellectuel ou physique, comme chez la malade n° 8.

b) Ce même besoin peut précéder l'amélioration de l'état général. C'est ce que l'on peut admettre chez la malade n° 7, où nous avons vu l'effet trophique du remède retardé par l'entêtement dans une sotte méfiance contre les médecins.

c) Il peut enfin apparaître *sans aucune amélioration de l'état général*, comme chez la scrofuleuse n° 5. Ce qui prouve bien l'action énergique du médicament sur le système nerveux lui-même.

En résumé, des considérations ci-dessus, il résulte que l'efficacité de la médication phospho-arsénio-strychnée est certaine contre toutes les *asthénies acquises*, c'est-à-dire contre toutes celles dont l'étiologie dépend d'un facteur du dehors : émotions, infection, intoxication, surmenage. Elle est impuissante, comme tous les autres médicaments, sur les *asthénies constitutionnelles*.

Son action est d'ordre purement physiologique. En effet, nous l'avons vu agir en dépit des plus puissantes suggestions, comme celle du délire (obs. 3 et 7). En l'administrant, c'est de la *physiothérapie*, et non de la *psychothérapie* qu'on est sûr de faire. Ce n'est pas sur le psychisme qu'agit cette association médicamenteuse, c'est sur le physique du malade, sur sa *cellule sympathique* qui amène une trophicité générale meilleure, sur sa *cellule cérébro-spinale*, qui éprouve un besoin d'activité nouveau, qu'elle exerce une bienfaisante stimulation.

C'est donc véritablement une médication neuro-tonique et stimulante, au sens propre du mot, et nous croyons en trouver la preuve dans le succès de son emploi dans les asthénies nerveuses chez des aliénés et des délirants, tous malades échappant à l'action psychothérapique du médicament.

CHAPITRE VII

PHOSPHORE-ARSENIC-STRYCHNINE, COMME TONIQUE GÉNÉRAL

L'action de cette médication neuro-tonique sur toutes les autres asthénies est bien mieux connue et nous a paru plus banale.

Ce n'est donc qu'à titre d'indication et de rappel que nous avons cru bon de relater certaines observations démonstratives à ce sujet. Il s'agit là de l'action du médicament sur la nutrition générale, et nous nous sommes assez longuement étendus à ce sujet pour ne pas insister.

I. — OBSERVATIONS

Obs. I. — *Asthénie par intoxication néoplasique et choc post-opératoire.* — Il s'agit d'un malade atteint de néoplasme du maxillaire, pour lequel une intervention a donné un choc avec état général post-opératoire pitoyable.

Une série d'injections sous-cutanées de phosphore-arsenic-strychnine a manifestement amélioré l'état général.

Obs. II. — *Asthénie chez une scrofuleuse.* — Mlle J. G..., 35 ans. La malade a des antécédents de tuberculose ganglionnaire nette : adénite avec sommets suspects.

A l'occasion d'un état d'asthénie marquée, avec fatigue, sueurs, anorexie, amaigrissement, on institue la médication étudiée.

Après 15 injections sous-cutanées, les forces sont revenues ainsi que l'appétit. Augmentation de poids de 1 kilogramme en 10 jours.

Obs. III. — *Asthénie post-grippale*. — Le malade, cultivateur, 47 ans, fait en janvier 1920, une grippe à forme cérébrale, avec délire, agitation, accès d'angoisse... A la suite de cette grippe, une dépression énorme apparaît, avec insomnie, inaptitude au travail, indifférence pour les travaux de sa ferme, pour les personnes de son entourage, mémoire diminuée, la physionomie exprimant l'anxiété, la stupeur.

La médication cacodylique échoue.

On emploie alors la synergie phosphore-arsenic-strychnine. Après 40 injections sous-cutanées, le malade semble tiré de sa stupeur, l'appétit revient.

Après 24 injections, grosse amélioration : activité revenue, état intellectuel et psychique surtout très amélioré. Guérison presque totale de la mélancolie.

Obs. IV. — *Asthénie post-grippale*. — Mlle C... Malade convalescente de grippe, asthénisée, affaiblie.

Une série d'injections sous-cutanées a provoqué non seulement le retour de l'appétit, mais une augmentation de poids de 2 kgr. 700 en un mois.

Obs. V. — *Asthénie post-grippale*. — Louis G..., 47 ans, lycéen à Mayence. Fait une grippe suivie d'ictère infectieux. Il s'ensuit une asthénie et un amaigrissement considérables.

Poids à l'entrée en convalescence : 50 kgr. 200 le 27 février 1922.

Reçoit 42 injections sous-cutanées.

Très grosse amélioration : forces, appétit, activité revenus.

Poids le 13 avril 1922 : 58 kgr. 550.

Obs. VI. — *Asthénie par surmenage physique et physiologique*. — Il s'agit d'une femme qui allaite son 6^e enfant, tout en exerçant une profession pénible. Au 8^e mois de l'allaitement, altération de l'état général : essoufflement facile, fatigabilité, anorexie, insomnie, amaigrissement.

La médication phospho-arsénio-strychnée a redonné à cette femme les forces et l'activité, tandis qu'elle provoquait une reprise de poids.

II. — DISCUSSION

Nous retrouvons là les effets escomptés au moment de la discussion sur la valeur de l'association phosphore-arsenic-strychnine.

Coup de fouet, suivi de tonification de l'état général, tel est le résultat obtenu par la méthode.

Nous n'insisterons que sur deux points :

1° Le résultat obtenu dans un cas de déchéance organique aussi marqué que pouvait être celui du malade n° 1, après une intervention pour néoplasme du maxillaire. Peut-être, en outre de l'action tonique et stimulante, faut-il faire ici état de l'action du médicament sur les toxines néoplasiques (ainsi que l'ont démontré les expériences classiques) signalées dans ce travail au sujet d'autres toxines.

2° *L'asthénie post-grippale* reste une des indications les plus formelles de l'association phospho-arsenio-strychnée. Les résultats heureux obtenus marquent l'avantage de la méthode sur la médication classique par la strychnine, à un moment où le malade a plus besoin d'être tonifié que stimulé.

III. — ÉVALUATION DE L'ACTION DU MÉDICAMENT

D'ailleurs, il existe deux moyens de mesurer l'action du médicament sur l'organisme en pareil cas, en dehors de l'appréciation de l'amélioration fonctionnelle. Ce sont :

1° Les mesures hématologiques, évaluant la régénération sanguine;

2° L'appréciation du poids, évaluant l'amélioration du métabolisme total.

1° **Hématologie.** — Voici deux examens hématologiques pratiqués chez le même sujet avant et après une série de 15 injections sous-cutanées de phosphore-arsenic-strychnine :

Le 31 Octobre 1922.

PREMIÈRE ANALYSE

EXAMEN DE SANG

EXAMEN CYTOLOGIQUE

1. Dosage de l'hémoglobine :

80 p. 100 de la quantité normale.

2. Numération des éléments :

Globules rouges..... 4.276.000 par mmc.

Globules blancs 14.000 par mmc.

3. Valeur globulaire :

0,94 p. 100.

4. Formule leucocytaire :

Mononucléaires : 8 p. 100.

Lymphocytes.....	6
Mésolymphocytes.....	2
Grands Monocytes	0
Neutrophiles.....	90
Myélocytes.....	0
Métamyélocytes	1
Neutrophiles à noyau segmenté.	89

Polynucléaires : 92 p. 100.

Eosinophiles	2
Basophiles (mastzellen).....	0

5. Recherche des formes anormales ou pathologiques. —

Résultat négatif : le sang examiné ne renferme ni hématies nucléées ou parasitées, ni cellules de Turck.

CONCLUSION. — Pas de chlorose (14.000). Hyperleucocytose très élevée (92 p. 100). Aucun signe de leucémie ou d'anémie grave.

Le 15 Janvier 1923.

DEUXIÈME ANALYSE

EXAMEN DE SANG

EXAMEN CYTOLOGIQUE

1. Dosage de l'hémoglobine :

80 p. 100 de la quantité normale.

2. Numération des éléments :

Globules rouges..... 5.600.000 par mmc.
Globules blancs..... 9.000 par mmc.

3. Valeur globulaire :

0,71 p. 100.

4. Formule leucocytaire :

Mononucléaires : 31 p. 100.

Lymphocytes	25
Mésolymphocytes.....	5
Grands Monocytes.....	1
Neutrophiles.....	66
Myélocytes.....	2
Métamyélocytes.....	3
Neutrophiles à noyau segmenté.	61

Polynucléaires : 69 p. 100.

Eosinophiles.....	3
Basophiles (mastzellen)	0

5. Recherche des formes anormales ou pathologiques. —

Résultat négatif : le sang examiné ne renferme ni hématies nucléées ou parasitées, ni cellules de Turck.

On constate ainsi une augmentation notable des éléments de la série rouge : ils passent de 4.276.000 à 5.600.000 par millimètre cube, en le bref espace de temps de 1 mois 1/2 seulement.

Mais, de plus, il est intéressant de noter qu'une hyperleucocytose à type *polynucléaire* (92 p. 100) a cédé, pour faire

place à une formule normale, avec réapparition de la *mononucléose* (31 p. 100), — indice classique de l'amélioration et régénération de la série blanche.

2° **Poids.** — A côté des augmentations de poids signalées dans les observations ci-dessus (notamment l'observation n° 5 : engraissement de 8 kilogr. 350 en 1 mois 1/2), nous avons fait mesurer systématiquement l'augmentation de poids chez des sujets soumis à la médication étudiée.

Il s'agit d'ouvrières de l'Usine de la Cie Générale d'Electricité, fatiguées par un travail pénible dans un atelier surchauffé sans ventilation, — mais sans tarés organiques.

M^{lle} B...

4 novembre 1919 :	1 ^{er} jour du traitement phospho-arsénio-strychné	48 kgr. 250
20 novembre 1919 :	15 ^e jour	49 kgr. 700
	Augmentation en 15 jours.	1 kgr. 450

M^{me} M...

4 novembre 1919 :	1 ^{er} jour du traitement	41 kgr. 400
20 novembre 1919 :	15 ^e jour	41 kgr. 900
	Augmentation en 15 jours.	0 kgr. 500

M^{me} J...

10 novembre 1919 :	1 ^{er} jour du traitement	55 kgr. 500
25 novembre 1919 :	15 ^e jour	56 kgr. 300
	Augmentation en 15 jours.	0 kgr. 800

M^{lle} L...

15 novembre 1919 :	1 ^{er} jour du traitement	39 kgr. 800
1 ^{er} décembre 1919 :	15 ^e jour	40 kgr. 700
	Augmentation en 15 jours.	0 kgr. 900

Ainsi donc, les observations ci-dessus relatées et les mesures indiquées prouvent l'action de la médication phospho-arsénio-strychnée sur la régénération sanguine et la nutrition générale.

Le fait était d'ailleurs connu, et nous n'avons pas cru devoir y insister davantage, nous contentant de rappeler le rôle de tonique général du médicament, après avoir démontré son rôle plus spécialement neuro-tonique.

CONCLUSIONS

I. — Le phosphore et l'arsenic, sous les formes organiques de nucléinates et de cacodylates, sont des analeptiques et toniques éprouvés. La strychnine, de son côté, reste un excellent stimulant.

II. — Mais les inconvénients de chacun de ces éléments séparés a conduit à expérimenter leur association synergique.

III. — Le nucléinate de strychnine, étudié ici, produit dosable, maniable, est une forme particulièrement heureuse de l'association phospho-strychnée.

Joint au cacodylate de soude, à raison de 1 milligramme de nucléinate de strychnine pour 5 centigrammes de cacodylate, il constitue, sous forme de *Néo-Rhomnol*, une association phospho-arsénio-strychnée remarquable, soigneusement dosée et injectable sous la peau comme dans le muscle.

IV. — Cette association a été employée dans des cas d'asthénie nerveuse étudiée dans ce travail.

Les bons résultats obtenus dans les asthénies *acquises* prouvent l'action du médicament sur la cellule sympathique et la cellule cérébro-spinale. Employé chez des aliénés, échappant à l'influence psychothérapique, il se montre un vrai médicament neuro-tonique.

V. — Sur la nutrition générale, son action mieux connue encore, est réelle, unissant l'effet tonique du phosphore et de

l'arsenic, à l'effet stimulant de la strychnine — ainsi que le prouvent :

- a) L'amélioration fonctionnelle des malades.
- b) La régénération sanguine.
- c) L'augmentation du poids.

VI. — L'association phosphore-arsenic-strychnine, qui reste un excellent tonique général, est donc surtout un neuro-tonique — et il semble que, dans cette voie, des résultats très favorables soient à espérer.

Vu : Le Doyen,
H. ROGER.

Vu : le Président,
F. BEZANÇON

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

1. Miescher. — *Arch. für exp. Path.*, 1896, p. 139.
2. Lœwi. — *Pharmac. Inst. von Marburg* (tirage à part).
3. Danilewsky. — *Académie des Sciences*, 1896.
4. P. Vigier. — *Société de Biologie*, 1900.
5. Ch. Robin. — *Journal de Physique*, 1862.
6. Bovet. — *Bull. Général Thérapeut.*, 1900.
7. Germain Sée. — *Académie de Médecine*, 9 mai 1893.
8. P^r Chantemesse. — *Communic. Acad. de Médecine*, 11 juin 1909.
9. Thébault. — *Bulletin thérapeut.*, 30 août 1902.
10. Bouillot. — *Communic. Société de Pharmacie*, juillet et octobre 1922.
11. Grasset. — *Précis de Thérapeutique Physiologique*.
12. Gilbert et Lereboullet. — *Congrès de Médecine de 1900*.
13. J. Nicolaidi. — *La médication phosphorique*, 1904.
14. Stassano. — *Combinaisons nucléiniques*, 1900.
15. Artaut de Vevey. — *Société de Biologie*, 1900.
16. P. Courbon. — *La Médecine*, février 1922.
17. J. Lépine. — *Presse Médicale*, 29 janvier 1910.
18. Lauquin. — De l'emploi du nucléinate de soude dans la thérapeutique des maladies mentales. *Thèse Lyon*, 1910.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE I. — Le phosphore en thérapeutique. Les nucléinates.....	9
CHAPITRE II. — L'arsenic en thérapeutique. Les cacodylates.....	13
CHAPITRE III. — La strychnine et le nucléinate de strychnine.....	17
CHAPITRE IV. — Valeur comparée du phosphore, de l'arsenic, de la strychnine, dans la médication tonique.....	21
CHAPITRE V. — L'association phosphore-arsenic-strychnine.....	24
CHAPITRE VI. — L'association phosphore-arsenic-strychnine dans les asthénies d'origine nerveuse.....	26
I. — Observations.....	26
II. — Discussion.....	34
CHAPITRE VII. — Phosphore-arsenic-strychnine comme tonique général...	39
I. — Observations.....	39
II. — Discussion.....	41
III. — Evaluation de l'action du médicament.....	44
CONCLUSIONS.....	45
BIBLIOGRAPHIE.....	47

